

Aus der Asthma-Poliklinik der Freien Universität
Berlin im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Professor Dr. med. Herbert Herxheimer

Maximaler Expirationsstrom und Vitalkapazität bei Asthma, Emphysem und Lungenstauung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ingbert Giselher von Nieding
aus Danzig

1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Asthma-Poliklinik der Freien Universität
Berlin im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Professor Dr. med. Herbert Herxheimer

Maximaler Expirationsstrom und Vitalkapazität bei Asthma, Emphysem und Lungenstauung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ingbert Giselher von Nieding
aus Danzig

Dekan: Professor Dr.med. Alfred N. Witt

Referent: Priv.-Doz. Dr.med. Ernst Stresemann

Korreferent: Professor Dr.med. Max S c h w a b



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 10. August 1967

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	2
B. Material und Methode	
I. Art und Zusammensetzung des Patientengutes	3
II. Meßmethoden der VK und des PEF	4
III. Definition der VK-Zeit	5
C. Ergebnisse	
I. VK, PEF und VK-Zeit bei Asthma im freien Intervall	7
II. VK, PEF und VK-Zeit bei Emphysem	14
III. VK, PEF und VK-Zeit bei Stauungslunge	16
IV. Mathematische Beziehungen zwischen VK und PEF bei Asthma, Emphysem und Stauungslunge	19
D. Diskussion	
I. VK bei Asthma, Emphysem und Stauungslunge	26
II. Ursachen der VK-Minderung bei Asthma, Emphysem und Stauungslunge	31
III. PEF bei Asthma, Emphysem und Stauungslunge	33
IV. Ursachen der PEF-Minderung bei Asthma, Emphysem und Stauungslunge	37
V. VK-Zeit bei Asthma, Emphysem und Stauungslunge	41
E. Zusammenfassung	46
F. Literaturverzeichnis	48

A. Einleitung

Asthma, Emphysem und Lungenstauung zeigen als gemeinsames Merkmal Dyspnoe. Diese ist durch ein erschwertes, verlängertes Expirium charakterisiert, dessen Ursachen verschieden sein können. Zur quantitativen Beurteilung von Art und Stärke der Atembehinderung eignen sich Methoden, welche einen Einblick in die Widerstandsverhältnisse des Bronchialsystems erlauben. In der vorliegenden Arbeit wird der "Peak Expiratory Flow" (PEF), der maximale Expirationsstrom, der nach Herxheimer (29) ein sehr feines Maß bronchialer Widerstandsveränderungen darstellt, in Abhängigkeit von der Vitalkapazität (VK) bei Asthma, Emphysem und Lungenstauung untersucht. Es wird festgestellt, inwieweit die von Hildebrandt und Hanke (33) definierte VK-Zeit, die auf die VK bezogene minimale Expirationszeit, differentialdiagnostische Schlüsse bezüglich der drei Krankheitsbilder zuläßt und für die Beurteilung des Schweregrades und von Komplikationen geeignet ist.

B. Material und Methode

Die vorliegenden Untersuchungen der Lungenfunktion wurden an 144 Patienten mit Bronchialasthma, 40 Patienten mit Emphysem und 15 Herzkranken mit Lungenstauung in der Universitäts-Asthma-Poliklinik und der I. Inneren Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin, ausgeführt.

Bei den zu den Untersuchungen herangezogenen 20 -70 -jährigen männlichen und weiblichen Asthmapatienten handelte es sich überwiegend um chronische Asthmatiker mit meist jahrelangem Krankheitsverlauf. Die Mehrzahl der Patienten, die alle im anfallsfreien Intervall untersucht wurden, hatte spontane Ruhedyspnoeanfälle mit Husten und Auswurf, vor allem nachts. Im anfallsfreien Intervall lag bei vielen Belastungsdyspnoe vor. Diese Patienten standen in symptomatischer Asthmabehandlung. Zum Zeitpunkt der Lungenfunktionsuntersuchungen waren sie nicht unter dem Einfluß von bronchodilatierenden Medikamenten. Ein Teil der Patienten hatte ein Asthma des exogen-allergischen Typs, andere hatten ein sog. infektives Asthma.

Die Emphysematiker waren alle über 50 Jahre alte Männer. Ihre Beschwerden bestanden in langsam zunehmender Belastungsdyspnoe, oft, aber nicht immer von Husten begleitet, wobei unprovokierte Atemnotanfälle bei körperlicher Ruhe in den ersten Jahren der Erkrankung nie vorgekommen waren. Zu den typischen klinischen Befunden gehörten in der großen Mehrzahl der Fälle die Zeichen der chronischen Bronchitis mit Husten und Auswurf. Viele der Patienten waren Raucher.

Auch die dekompensierten Herzkranken waren alle über 50 Jahre alt. Ursachen der kardialen Insuffizienz und der resultierenden Stauung im kleinen Kreislauf waren Mitralvitien, rheumatische Myokarditiden oder Hypertonien. Die Auswahl der 15 Herzkranken, unter denen sich zwei Männer befanden, erfolgte auf Grund der Anamnese, des klinischen Befundes und an Hand von Röntgenaufnahmen, wobei Fälle, bei

denen andere, primär pulmonale oder pleurale Erkrankungen vorlagen, ausgeschlossen wurden. Alle Patienten wurden in den ersten drei Tagen nach Klinikeinweisung untersucht, wobei die bereits begonnene Glykosidbehandlung dem klinischen Bild nach noch nicht ihre volle Wirkung erreicht hatte. Nach Durchführung der unten beschriebenen pneumometrischen Untersuchung atmeten die Patienten aus einem Dosieraerosol (Aludrin-Dosier-Aerosol der Firma Boehringer Ingelheim) mit zwei Aerosolstößen im Abstand von einer Minute etwa 0.2 mg Isoprenalin ein. Anschließend wurde eine erneute pneumometrische Untersuchung vorgenommen. Soweit möglich wurden nach Überführung in den kompensierten Zustand Nachuntersuchungen durchgeführt.

Die spirometrische Untersuchung der Vitalkapazität (VK) erfolgte bei Asthmatikern und Emphysematikern an einem geschlossenen, widerstandsarmen Spirographen (Typ Benedict-Roth). Die Untersuchung an den Herzinsuffizienten wurde mit dem Spirometer nach Knipping (Typ 210 D, Firma Dagartz) durchgeführt und der Mittelwert der drei höchsten, sich nicht mehr als 200 ccm unterscheidenden Messungen als die VK des betreffenden Kranken angesehen.

Die pneumometrischen Untersuchungen wurden mit dem 1959 von Wright und McKerrow (64) beschriebenen Wright Peak Flow Meter (Fa. Airmed, Harlow, England) durchgeführt. Das Gerät mißt nach dem Prinzip der Anemometrie den Spitzenfluß des forcierten Ausatemvolumens - PEF -, der während mindestens 10 msec besteht in l/min. Aus den l/min-Werten wurden in dieser Arbeit die l/sec-Werte rechnerisch ermittelt. Bei Gesunden wurden mit diesem Gerät in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht Meßwerte von 260 - 660 l/min gefunden. Die Erfahrung zeigte, daß im allgemeinen mehr als drei Versuche angestellt werden mußten. Von diesen Werten wurde der Mittelwert der drei höchsten Werte als der PEF des Kranken angesehen.

Die Peak-Flow-Messung steht in enger Beziehung zu anderen dynamischen Lungenfunktionstesten wie dem "Forced Expiratory Volume" während der ersten Sekunde einer maximal forcierten Expiration ($FEV_{1.0}$), dem FEV während des dritten Viertels einer maximal forcierten Expiration ($FEV_{0.50-0.75}$) (22) und dem "Maximal Midexpiratory Flow" (MMEF) (45), hat aber gegenüber diesen Methoden den Vorteil, den maximalen Anteil des forcierten Ausatemvolumens zu messen, während die anderen Methoden einen submaximalen Anteil einschließen. Kazemi et al. (40) fanden beim Vergleich von PEF und MBC eine hohe Korrelation ($r = 0.8$), beim Vergleich von PEF und $FEV_{1.0}$ eine gute Korrelation ($r = 0.61$). Lockhart et al. (47) ermittelten beim Vergleich des PEF und des $FEV_{0.75}$ für Männer einen Korrelationsfaktor von $r = 0.81$, für Frauen von $r = 0.62$.

Die Beziehungen zwischen VK und Pneumometerwert bzw. PEF wurden von mehreren Autoren untersucht (29, 33, 65, 67, 71). Hildebrandt und Hanke (33) bezeichneten den Quotienten VK/Pneumometerwert als VK-Zeit und definierten diese Größe als diejenige Zeit, in welcher die VK bei gleichbleibender maximaler Expirationsstärke (= PEF) völlig ausgestoßen werden könnte, also die auf die VK bezogene minimale Expirationszeit. Diese theoretische VK-Expirationszeit entspricht beim Atemgesunden 0.425 ± 0.075 sec. Der normale Atemstoß ist nach Hildebrandt und Hanke so groß, daß bei gleichbleibend maximaler Expirationsstärke die VK in normaler VK-Zeit, d.h. in 0.425 ± 0.075 sec ausgestoßen werden könnte. Neben der Abgrenzung krankhafter Ventilationsstörungen von der Atmung Gesunder bietet die VK-Zeit-Bestimmung nach Hildebrandt und Hanke eine Differenzierung der Atemfunktionsstörungen in obstruktive und restriktive Formen. In der vorliegenden Arbeit wurde die VK-Zeit bei Asthma, Emphysem und Lungenstauung bestimmt.

Beim Vergleich der gefundenen pathologischen VK- und PEF-Werte mit den Sollwerten von Gesunden wurden die Sollwerte für eine Durchschnittsgröße von 170 cm bei Männern und 160 cm bei Frauen angenommen. Die Sollwerte der VK wurden nach der Formel von Cournand (15) errechnet und ihnen eine Streuung von $\pm 25\%$ zugebilligt (29), die Sollwerte für den PEF und die VK-Zeit mit den entsprechenden Grenzen nach unten sind den Arbeiten von Leonards (44) und Hildebrandt und Hanke (33) entnommen.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte unter Anwendung der t-Verteilung nach Fisher und Yates (19).

C. Ergebnisse

I. VK, PEF und VK-Zeit bei Asthma im freien Intervall

In den TAB. Ia und b sind die statistisch ausgewerteten Untersuchungsergebnisse der VK (l), des PEF (l/min und l/sec) und der VK-Zeit (sec) für die einzelnen Altersgruppen und die Gesamtheit der 96 männlichen und 48 weiblichen Asthmatiker zusammengefaßt. TAB. Ic und ABB. Ia, b und c zeigen einen Vergleich der VK, des PEF und der VK-Zeit in den einzelnen Altersgruppen mit den entsprechenden Sollwerten von Gesunden.

Aus TAB. Ic und ABB. Ia, b und c ergibt sich für

1. die VK:

die ermittelten Werte der VK von männlichen und weiblichen Asthmatikern liegen meist im unteren Streubereich der Norm, bei jüngeren Asthmatikern im oberen Streubereich der Norm.

Die Größe der VK ist - wie bei Gesunden - abhängig vom Alter und Geschlecht. ABB. Ia zeigt, daß nach anfänglichen, etwas stärkeren Schwankungen im Bereich der Grenzen des Sollwertes die VK der Asthmatiker bezüglich Geschlecht und Sollwerten Gesunder mit zunehmendem Alter im gleichen Maße abnimmt. Die Standardabweichung der VK des Gesamtkollektivs männlicher Asthmatiker beträgt im Durchschnitt 0.873 l, die weiblicher Asthmatiker 0.673 l bei gleichem Variationskoeffizienten von 26.6%. Der Signifikanzvergleich für die mittlere VK männlicher und weiblicher Asthmatiker ist positiv ($P < 0.005$).

2. den PEF:

die ermittelten Werte des PEF liegen alle unter der von Leonards angegebenen unteren Grenze der Norm. Der Variationskoeffizient des Gesamtwertes aller untersuchten männlichen Asthmatiker von 43.0% und des Gesamtwertes aller

Mittelwerte und mittlere Streuungen von VK, PEF und VK-Zeit bei 96 männlichen Asthmatikern der Altersgruppen 20-70 Jahre im anfallsfreien Intervall

Altersgruppe	20 -29	30 -39	40 -49	50 -59	60 -69	Gesamt
VK (l)	4.373	3.585	3.126	2.974	2.832	3.183
PEF (l/min)	424	243	208	182	167	217
PEF (l/sec)*	7.073	4.051	3.463	3.016	2.781	3.619
VK-Zeit (sec)	0.672	0.970	1.232	1.190	1.173	1.093
n	13	10	9	25	39	96
S _{VK} **	0.781	0.775	0.465	0.503	0.701	0.837
S _{PEF} (l/min)	121	94	129	86	53	95
S _{PEF} (l/sec)	2.027	1.574	2.116	1.456	1.348	2.136
S _{VK-Zeit}	0.249	0.233	0.652	0.536	0.419	0.430
r _{VK/PEF} ***	0.743	0.857	0.851	0.469	0.642	0.789

* PEF (l/sec) wurde rechnerisch ermittelt.

** S = Standardabweichung

*** r = Korrelationskoeffizient

TABELLE Ia

Mittelwerte und mittlere Streuungen von VK, VK-Zeit und PEF bei 48 weiblichen Asthmatikern der Altersgruppen 20-70 Jahre im anfallsfreien Intervall

Altersgruppe	20 -29	30 -39	40 -49	50 -59	60 -69	Gesamt
VK (l)	3.084	3.172	2.491	2.275	2.145	2.532
PEF (l/min)	249	230	178	159	121	180
PEF (l/sec)*	4.161	3.841	2.982	2.650	2.029	3.009
VK-Zeit (sec)	0.906	1.005	0.910	0.963	1.188	0.986
n	10	4	9	16	9	48
S _{VK} **	0.745	0.577	0.573	0.476	0.356	0.673
S _{PEF} (l/min)	128	120	67	66	45	85
S _{PEF} (l/sec)	2.136	1.996	1.112	1.107	0.756	1.608
S _{VK-Zeit}	0.375	0.302	0.267	0.316	0.499	0.350
r _{VK/PEF} ***	0.797	0.884	0.444	0.657	0.335	0.752

* PEF (l/sec) wurde rechnerisch ermittelt.

** S = Standardabweichung

*** r = Korrelationskoeffizient

TABELLE Ib

Vergleich der VK-, PEF- und VK-Zeit-Sollwerte* von Gesunden mit denen männlicher (n = 96) und weiblicher (n = 48) Astmatiker im anfallsfreien Intervall

Alters- gruppe	VK (l)				PEF (l/min)				VK-Zeit (sec)			
	Gesunde		Asthma		Gesunde		Asthma		Gesunde		Asthma	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
20 - 29	4.160	3.140	4.373	3.084	573	454	424	249	0.425	0.425	0.672	0.906
	3.120	2.350			433	361			0.350	0.350		
30 - 39	4.010	2.920	3.585	3.172	576	432	243	230	0.425	0.425	0.970	1.005
	3.007	2.190			419	331			0.350	0.350		
40 - 49	3.840	2.760	3.126	2.491	522	419	208	178	0.425	0.425	1.232	0.910
	2.879	2.070			366	309			0.350	0.350		
50 - 59	3.660	2.590	2.974	2.275	501	390	182	159	0.425	0.425	1.190	0.963
	2.745	1.942			340	279			0.350	0.350		
60 - 69	3.510	2.430	2.832	2.145	471	365	167	121	0.425	0.425	1.093	1.188
	2.630	1.820			307	249			0.350	0.350		

* Die Sollwerte beziehen sich auf eine Durchschnittsgröße von 170 cm bei Männern und 160 cm bei Frauen.
 Sollwerte VK : nach der Formel von Cournaud
 " PEF : nach Leonards
 " VK-Zeit : nach Hildebrandt und Hanke
 Die Sollwerte von VK, PEF und VK-Zeit Gesunder sind mit den unteren Grenzen der Norm angegeben.

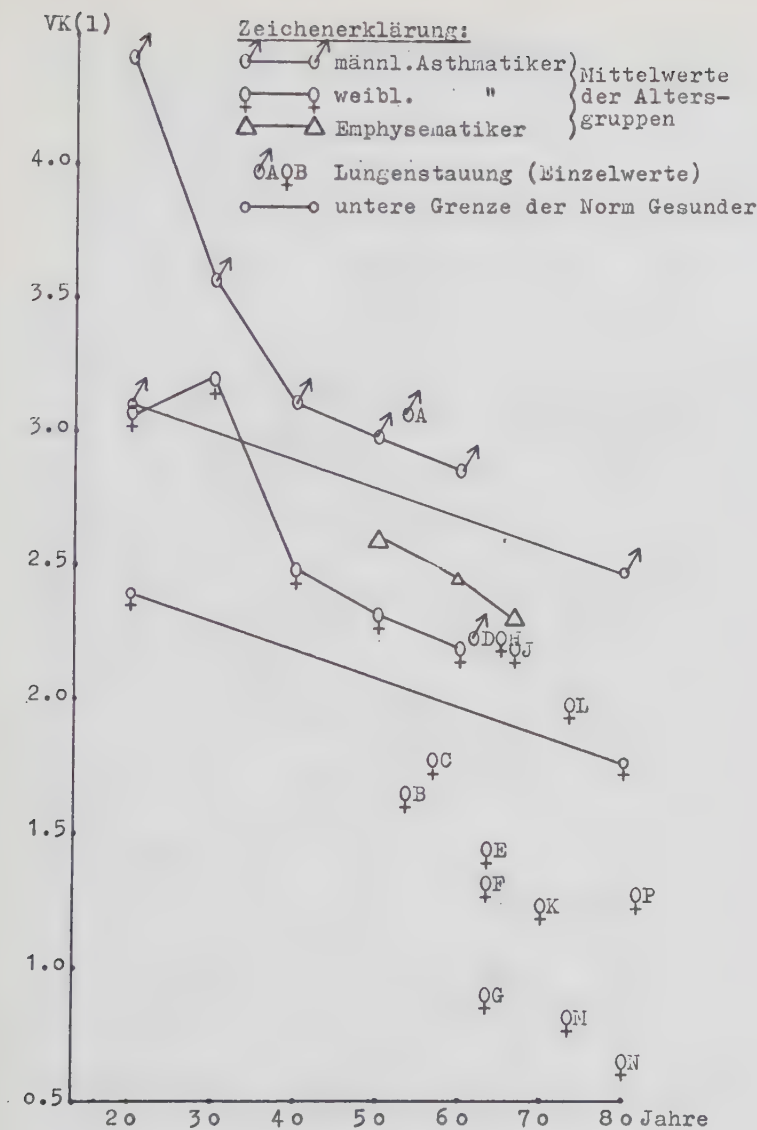


ABB. I_a
VK (1) in Abhängigkeit vom Alter bei Asthma, Emphysem und Lungenstauung

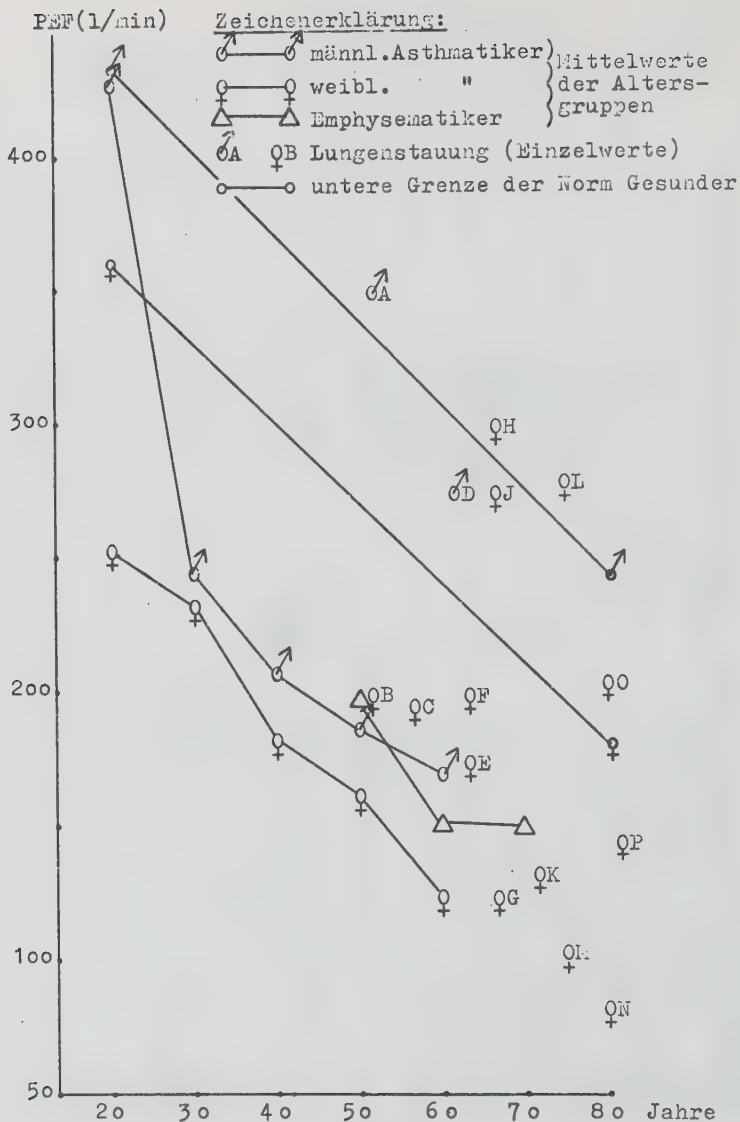


ABB. Ib

PEF (l/min) in Abhängigkeit vom Alter bei Asthma, Emphysem und Lungenstauung

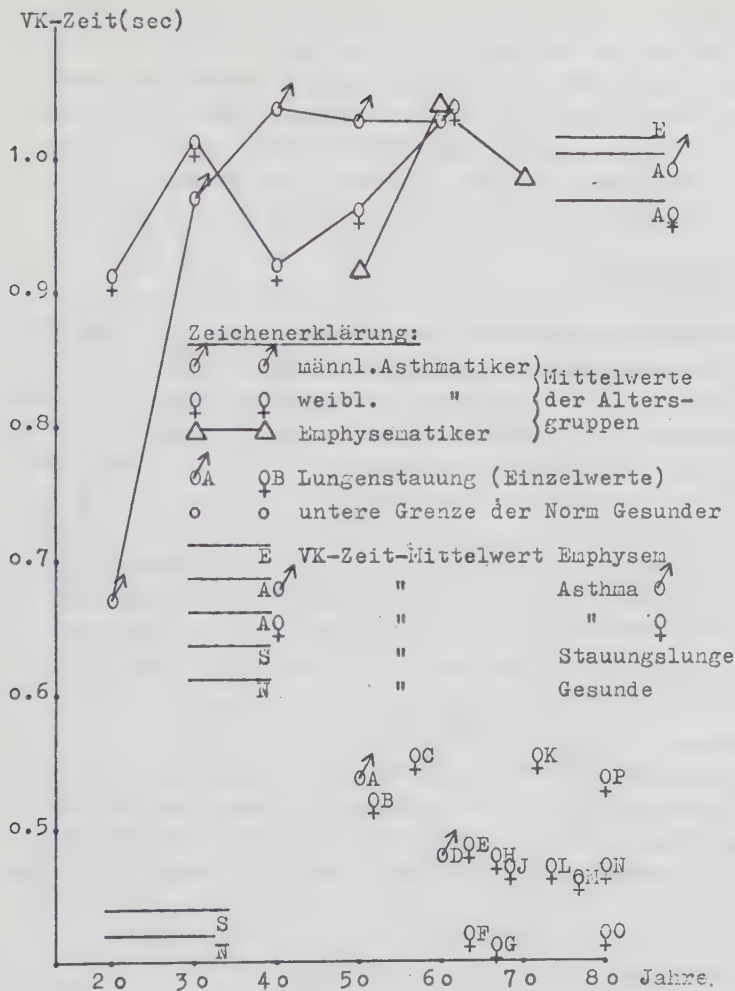


ABB. Ic
VK-Zeit (sec) in Abhängigkeit vom Alter bei Asthma, Emphysem und Lungenstauung

weiblichen Asthmatiker von 47.2% ist hoch. Die Größe des PEF bei Asthma ist ebenfalls abhängig vom Alter, es zeigt sich, daß der PEF bei männlichen Asthmatikern im Durchschnitt 280 l/min, bei weiblichen Asthmatikern 225 l/min unter der von Leonards angegebenen Norm liegt. Der Signifikanzvergleich des PEF bei Männern und Frauen ist positiv ($p < 0.005$).

3. die VK-Zeit:

die VK-Zeiten aller Altersgruppen bei männlichen und weiblichen Asthmatikern liegen über dem von Hildebrandt und Hanke angegebenen Wert von 0.425 ± 0.075 sec für Gesunde: die mittlere VK-Zeit beträgt bei Männern 1.093 sec (Signifikanz gegenüber der Norm $P < 0.005$), bei Frauen 0.986 sec (Signifikanz gegenüber der Norm $P < 0.005$). Die Standardabweichung der mittleren VK-Zeit ist mit ± 0.430 sec bei Männern bzw. ± 0.350 sec bei Frauen groß. Außer bei jugendlichen männlichen Asthmatikern (VK-Zeit 0.672 sec) bewegt sich die VK-Zeit bei Männern und Frauen um einen Wert von etwa 1.0 sec. Ein signifikanter Unterschied der VK-Zeit männlicher und weiblicher Asthmatiker besteht nicht ($P > 0.05$).

Zusammenfassend wird festgestellt:

die Werte für die VK finden sich bei Asthmatikern im anfallsfreien Intervall im Bereich der Norm. Der PEF ist stark eingeschränkt. Die VK-Zeit wird also bei Asthmatikern im anfallsfreien Intervall durch die Abnahme des PEF erhöht.

II. VK, PEF und VK-Zeit bei Emphysem

Bei 40 männlichen Emphysematikern aller drei Altersgruppen (TAB. II und ABB. Ia, b und c) liegt

1. die VK

im pathologischen Bereich. Die Höhe der Abnahme der VK mit zunehmendem Alter ist ähnlich wie bei Gesunden und Asthma-

Mittelwerte und mittlere Streuungen von VK, PEF und VK-Zeit bei
40 männlichen Emphysematikern

Altersgruppe	50 -59	60 -69	70	Gesamt
VK (l)	2.595	2.466	2.284	2.437
PEF (l/min)	185	148	146	152
PEF (l/sec)*	3.085	2.469	2.435	2.538
VK-Zeit (sec)	0.911	1.250	0.985	1.142
n	5	25	10	40
SVK**	0.331	0.471	0.429	0.456
S _{PEF} (l/min)	42	95	38	78
S _{PEF} (l/sec)	0.649	1.581	0.631	1.328
SVK-Zeit***	0.323	0.500	0.208	0.410
r _{VK/PEF} ***	0.534	0.501	0.682	0.459

* PEF (l/sec) wurde rechnerisch ermittelt-

** S = Standardabweichung

*** r = Korrelationskoeffizient

TABELLE II

tikern. Die Streuung des Mittelwertes der VK aller Emphysematiker liegt mit 10.7% innerhalb der für den Normalen angenommenen Streubreite von $\pm 25\%$. Die entsprechenden Jahrgänge bei Asthma und Emphyse unterscheiden sich bezüglich der VK nicht signifikant ($P > 0.05$).

2. Der mittlere PEF

der Emphysematiker unterscheidet sich nicht signifikant von dem männlicher Asthmatiker ($P > 0.05$).

3. Die VK-Zeit

von Emphysematikern (1.142 sec) ist größer als die von Gesunden. Nach TAB. II und ABB. Ic bewegt sich die VK-Zeit beim Emphyse - ähnlich wie beim Asthma - um einen Wert von 1.0 sec ($P > 0.05$). Die mittlere Streuung von ± 0.430 sec (37.6%) gleicht der von Asthmatikern.

Zusammenfassung:

beim Emphysem wird eine dem Asthma ähnliche, aber stärkere Abnahme der VK und des PEF gefunden, was, wie beim Asthma, zu einer verlängerten VK-Zeit führt.

III. VK, PEF und VK-Zeit bei Herzkranken mit Stauung im kleinen Kreislauf

In der TAB. IIIa sind die Untersuchungsergebnisse der 15 Herzkranken mit Lungenstauung vor und nach Kompensation, bei einem Teil der Patienten der PEF auch nach der Gabe von Isoprenalin, zusammengefaßt. Die individuellen VK- und PEF-Werte schwanken sehr und sind pathologisch. Entsprechend betragen die Mittelwerte der VK und des PEF (TAB. IIIb) 1.575 l bzw. 198 l/min bei einer hohen Standardabweichung der VK und des PEF von 0.629 l (44.0%) bzw. 75 l/min (37.7%).

Die entsprechende VK-Zeit hingegen zeigt mit 0.046 sec (9.6%) eine minimale Streuung und bewegt sich mit 0.483 sec im oberen Normbereich. Aus TAB. IIIa und c ist weiter zu

VK, PEF und VK-Zeit bei 15 Herzkranken mit Stauung im kleinen Kreislauf vor und 7 Kranke nach Kompensation, PEF vor und nach Inhalation von Isoprenalin

Alter	VK			PEF			VK-Zeit		
	dekomp.	komp.	dekomp.	nach Isoprenalin	komp.	dekomp.	nach Isopren.	komp.	
A 52 ♂	3.050		345	340		0.530	-		
B 54 ♀	1.660	2.300	195	205	310	0.511	0.462	0.445	
C 57 ♂	1.700		190	220		0.537	0.472		
D 62 ♂	2.190	2.665	270	300	330	0.488	0.438	0.485	
E 65 ♀	1.415	1.650	170	175	180	0.500	-	0.437	
F 66 ♀	1.350	1.515	195	190	220	0.415	-	0.413	
G 67 ♀	0.800		120	120		0.400	-		
H 68 ♀	2.190		295	290		0.496	-		
J 69 ♀	2.100	2.380	265	280	305	0.484	0.457	0.468	
K 72 ♀	1.200		130	150		0.552	0.480		
L 75 ♀	1.975	2.300	275	280	305	0.439	-	0.445	
M 77 ♀	0.720		100	95		0.477	-		
N 80 ♀	0.650		80	80		0.487	-		
O 80 ♀	1.395		200	195		0.417	-		
P 82 ♀	1.235	1.230	140	155	180	0.530	0.493	0.415	

TABELLE IIIa

Mittelwerte und mittlere Streuungen von VK, PEF und VK-Zeit bei 15 dekompensierten Herzkranken mit Stauungslunge im Alter von 52-82 Jahren

VK (l)	1.575	S	0.629
PEF (l/min)	198	S	75
PEF (l/sec)	3.293	S	1.251
VK-Zeit (sec)	0.483	S	0.046
r _{VK/PEF}	0.969		

TABELLE IIIb

Mittelwerte und mittlere Streuungen von VK, PEF und VK-Zeit bei 7 Herzkranken mit Stauungslunge vor und nach Kompensation

VK (l)	PEF (l/min)	PEF (l/sec)	VK-Zeit (sec)
dekomp.	komp.	dekomp.	komp.
1.703	2.008	215	261
S 0.358	0.491	50	61
P 0.025	0.025	0.823	1.013
		0.039	0.043
			0.025

r_{VK/PEF} vor Komp. = 0.943, nach Komp. = 0.955

TABELLE IIIc

ersehen, daß die Werte von VK und PEF nach Kompensation in den Bereich der Norm zurückkehren. Signifikanzvergleiche für VK, PEF und VK-Zeit vor und nach Kompensation ergaben für:

VK : $P < 0.025$

PEF : $P < 0.025$

VK-Zeit : $P > 0.025$

(Da n sehr klein ist, wurde für die Berechnung der Signifikanz eine größere Irrtumswahrscheinlichkeit ($= 0.025$) gewählt).

Zusammenfassung:

dekompensierte und kompensierte Herzkranke haben eine VK-Zeit, die nach den Sollwerten von Hildebrandt und Hanke als normal bezeichnet werden muß. VK und PEF erfahren bei dekompensierten Herzkranken eine anteilmäßig gleiche Einschränkung, woraus die "normale" VK-Zeit und eine starke Korrelation resultieren.

IV. Mathematische Beziehungen zwischen VK und PEF bei Asthma, Emphysem und Lungenstauung.

TAB. IV sind die Regressionsgeraden für Asthma (Männer und Frauen), Emphysem und Lungenstauung zu entnehmen. Die Korrelationsfaktoren sind in allen Fällen groß, bei allen Krankheitsbildern korrelieren VK und PEF stark. Die Beziehungen zwischen VK und PEF bei Asthma, Emphysem und Lungenstauung sind in ABB. IIa und b, III und IV graphisch dargestellt: in allen Fällen ist eine starke positive Korrelation erkennbar.

Der statistische Nachweis für die im Vergleich zum Asthma und Emphysem signifikant niedrigere VK bei Lungenstauung, die für die Bildung der "normalen" VK-Zeit bei Lungenstauung entscheidend ist, ist TAB. V zu entnehmen.

Beziehung zwischen VK und PEF bei Asthmatikern, Emphysematikern
und Herzkranken mit Stauungslunge. Regressionsgeraden, Korr. Fakt.

Asthma ♂
n = 96
 $R_{y/x}$ $y = 2.013 x - 2.787$ 0.743
 $R_{x/y}$ $x = 0.309 y + 2.063$

Asthma ♀
n = 48
 $R_{y/x}$ $y = 1.173 x - 0.039$ 0.797
 $R_{x/y}$ $x = 0.315 y + 1.586$

Emphysem
n = 40
 $R_{y/x}$ $y = 1.355 x - 0.716$ 0.716
 $R_{x/y}$ $x = 0.157 y + 2.038$

Herzkranke
dekomp.
n = 15
 $R_{y/x}$ $y = 1.927 x + 0.308$ 0.969
 $R_{x/y}$ $x = 0.487 y - 0.029$
komp.
n = 7
 $R_{y/x}$ $y = 1.970 x + 0.400$ 0.955
 $R_{x/y}$ $x = 0.463 y - 0.008$

TABELLE IV

PEF(l/min)

500

400

300

200

100

1.0

2.0

3.0

4.0

VK(l)

5.0

X X

o

+

X

X

o

+

o

+

X

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

500

400

300

200

100

1.0

2.0

3.0

4.0

VK(l)

5.0

X X

o

+

X

X

o

+

o

+

X

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

ABB IIa

Beziehung zwischen PEF und VK bei Asthma (o) im anfallsfreien Intervall (n= 96)
 Zeichenerklärung: X = 20 -29 Jahre, o = 30 -39 Jahre, + = 40 -49 Jahre, o = 50 -59
 Jahre, + = 60 -69 Jahre

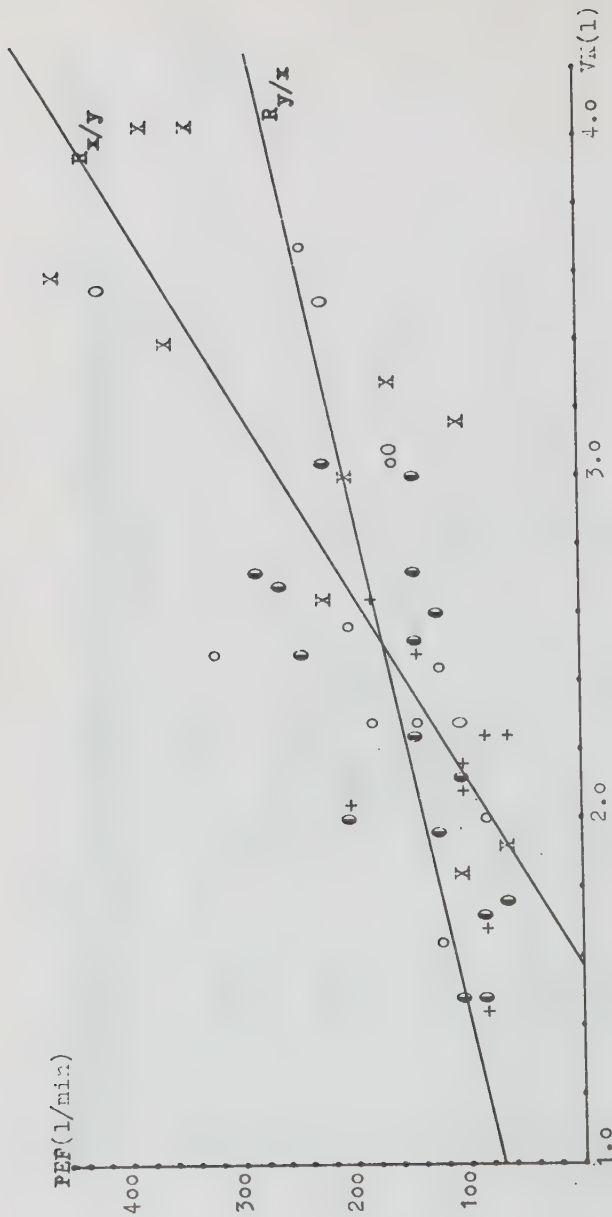


ABB. IIb

Beziehung zwischen PEF und V_A bei Asthma ($\bar{Q}$) im anfallsfreien Intervall ($n=48$)

Zeichenerklärung:

X = 20 - 29 Jahre
 O = 30 - 39 " "
 O = 40 - 49 " "
 O = 50 - 59 " "
 + = 60 - 69 "



ABB III

Beziehung zwischen PEF und VK bei Emphysem ($n = 40$)

Zeichenerklärung:

o = 50 - 59 Jahre
 + = 60 - 69 "
 o = über 70 "

t-Test nach Student zur Bestimmung des Signifikanz-
unterschiedes zwischen der VK bei Lungenstauung und
Emphysem, und der VK bei Lungenstauung und Asthma

	Emphysem	Lungenstauung	Asthma
$\overline{VK}$ (ml)	2437	1575	3183
S	456	629	837
n	40	15	96
E*	164	72	86
	P 0.01	P 0.01	P 0.01

$$*E = \frac{S}{n}$$

TAB. V

D. Diskussion

I. VK bei Asthma, Emphysem und Lungenstauung

Nach Herxheimer (30) haben Asthmatiker im anfallsfreien Intervall eine relativ hohe VK. Beale et al. (3) bestimmten bei Asthmatikern im freien Intervall die VK unter Zugrundelegens des höchsten von drei VK-Werten und nahmen Bezug auf die Sollwerte von Cournand. Sie stellten neben der großen individuellen Variationsbreite der VK in der Mehrzahl ihrer Gruppe eine Verminderung der VK fest. Bei der Untersuchung der prozentualen Abweichung der VK vom Sollwert zeigte sich, daß 11 der Patienten innerhalb der 25%-Grenze der Norm lagen, 3 über den absoluten Cournand-Werten, 6 darunter. Von diesen 6 Patienten zeigte ein 11-jähriges Mädchen eine Abweichung von 42%, bei den anderen 5 Patienten fand sich eine prozentuale Abweichung bis zu 29%. Die VK-Werte der vorliegenden Arbeit, bezogen auf die prozentuale VK-Minderung, entsprechen den Mittelwerten in der Arbeit von Beale et al.. Sie liegen im unteren Streubereich der Norm und streuen in den Bereich der absolut pathologischen VK-Minderung ein.

Kelp (41) untersuchte an einem Knipping-Spirometer das Residualvolumen bei 31 Asthmatikern. Er zog für die Beurteilung den Höchstwert heran und bezog sich auf die Sollwerte von Cournand. 13 Patienten hatten im anfallsfreien Intervall eine VK über dem absoluten Sollwert, von den übrigen Patienten lag die VK bei 13 in der 25%-Grenze der Norm, bei 5 darunter. Auch hier befand sich der Mittelwert der VK aller Patienten in der unteren 25%-Grenze der Norm.

Herschfus et al. (28) untersuchten 42 Asthmapatienten im Alter von 15 - 72 Jahren. Die spirometrischen Untersuchungen wurden an einem Collins-Spirometer unter Bezug auf die

Sollwerte von Cournand und Umrechnung auf BTPS durchgeführt. Viele Patienten hatten, unabhängig von der Dauer ihres Asthmas, eine VK von 4000 ccm und mehr. Die Formeln von Cournand halten Herschfus wie auch Herxheimer nicht für sehr befriedigend. Bei 10 Gesunden erhielt Herschfus einen Wert von 116% des angegebenen Sollwertes. Die Werte, die er bei Asthmatikern ermittelte, fanden sich im allgemeinen unter diesem Wert: er fand Werte von 51 - 158% des angegebenen Sollwertes. Von 75 Bestimmungen der VK bei 42 Asthmatikern erreichten 37 den Sollwert oder lagen darüber, der Durchschnitt der VK-Bestimmungen lag bei 100.1%. Wenn die Patienten nach Atemgeräuschen klassifiziert wurden (Zahlenangaben für die einzelnen Gruppen liegen nicht vor) ergab sich folgendes Bild:

normales Vesikuläratmen : 112.8% des Sollwertes

leichtes Giemen und Brummen: 102.1% des Sollwertes

starkes Giemen und Brummen : 95.2% des Sollwertes

Die durchschnittliche VK bei den Patienten von Herschfus et al. betrug 3.584 l. Dieser Wert liegt um 400 ml über dem eigenen, bei 96 männlichen Asthmatikern ermittelten Wert. Den vorliegenden Ergebnissen entspricht die Prozentangabe von 95.2% des VK-Sollwertes bei einer Gruppe von Patienten mit starkem Giemen und Brummen, wobei festzuhalten ist, daß im VK-Mittelwert der eigenen Untersuchung auch Fälle mit leichtem Giemen und Brummen enthalten sind.

Berger et al. (4) fanden die VK bei 7 Patienten mit latentem Asthma im Alter von 14 - 36 Jahren etwas erniedrigt (- 1.8%, Sollwerte nach Reichert).

Die VK ist ein Maß, für das es eine Norm nur mit außerordentlich starken Variationen nach oben und unten gibt. Verschiedene Autoren (13, 29, 56) rechnen mit einer Streubreite zwischen $\pm 20 - 30\%$ des Sollwertes. Aus den vorliegenden relativ geringen Abweichungen der Asthmatiker im Intervall ist daher nicht auf eine Herabsetzung der VK zu

schließen. Da die meisten Asthmatiker auch im freien Intervall einen erhöhten Bronchialmuskeltonus haben, ist es möglich, daß solche Patienten nach Isoprenalin durch Erweiterung des Bronchialsystems eine höhere VK erreichen. Dieser Effekt läßt sich nach Berger et al. (4) und Hildebrandt und Rohe (35) bei Gesunden nicht erzielen. Nach Herxheimer (31) haben allerdings auch die meisten Gesunden einen Ruhetonus der Bronchialmuskulatur, der zwar im Vergleich zum latenten Asthma gering, nach Isoprenalin aber auch zu einer deutlichen VK-Steigerung führen kann. Berger et al. fanden nach Isoprenalin bei 7 latenten Asthmatikern eine Erhöhung der VK um 5.4%. Bei 24 Patienten der vorliegenden Arbeit erhöhte sich nach Isoprenalin die VK um mehr als 11% des Ausgangswertes (TAB VI), woraus auf eine Minderung der VK im freien Intervall auf Grund eines latenten Bronchospasmus zu schließen war.

VK, PEF und VK-Zeit bei Asthmatikern im freien Intervall (n = 24) vor und nach Isoprenalin

VK (l)		PEF (l/min)		VK-Zeit (sec)	
vor Isoprenalin	nach Isoprenalin	vor Isoprenalin	nach Isoprenalin	vor Isoprenalin	nach Isoprenalin
3.149	3.521	228	292	0.983	0.830
So.995	0.996	123	138	0.393	0.313
P <0.005		P <0.005		P <0.005	

TAB VI

Nach Herxheimer (30) und Rossier et al. (56) ist das Vorhandensein eines anatomischen Emphysems noch kein Grund für eine verringerte VK. Eine maximale Anstrengung der Atemmuskulatur würde auch im Emphysem die Lunge komprimieren können, wenn dies nicht durch erhöhten Ausatemungswiderstand, z.B. durch Verengung der Bronchien, Veränderungen im knöchernen Gerüst des Thorax oder Atrophie des Zwerchfells verhindert würde.

Cherniack (12) untersuchte 9 Patienten mit chronischem, obstruktivem Emphysem, von denen 6 ein Cor pulmonale entwickelt hatten. Das Gruppenmittel der VK der 18 Patienten im Alter von 33 - 67 Jahren betrug 2.820 l, in Emphysematikern mit und ohne Cor pulmonale eingeteilt 2.960 l und 2.685 l. Fry et al. (24) untersuchten 7 Emphysematiker im Alter von 58 - 66 Jahren. Das Gruppenmittel der VK lag bei 2.660 l.

Mead et al. (49) fanden bei 9 Patienten im Alter von 39 - 69 Jahren mit fortgeschrittenem substantiellem Emphysem u.a. ein Gruppenmittel der VK von 2.660 l. Cullen (16) untersuchte die Wirkung von Prednison bei 14 Emphysematikern im Alter von 41 - 66 Jahren und stellte für die VK vor Prednison-Behandlung einen Gruppenmittelwert von 2.785 l fest.

Bei den Emphysematikern (nur männliche) der eigenen Untersuchung wurde ein Gruppenmittel der VK von 2.538 l ermittelt. Wenn man berücksichtigt, daß unter den 40 Emphysematikern dieser Untersuchung nur 5 unter 60 Jahren alt waren, reiht sich das Ergebnis gut in die o.a. Untersuchungsergebnisse ein. Die Beziehung der o.a. Altersgruppenmittel auf einen gemeinsamen Alterssollwert ist wegen des unterschiedlichen Alters nicht möglich. Es zeigt sich aber, daß im allgemeinen die VK des Emphysematikers mehr als 25% des Sollwertes abgenommen hat.

Die Feststellung anderer Autoren (1, 7, 42, 53, 59), daß die VK im Zustand kardialer Stauung fast immer reduziert ist, wird durch neuere und die eigene Untersuchung bestätigt. Eine Beziehung zwischen Grad der Stauung und Einschränkung der VK ließ sich nicht regelmäßig finden.

Merkle und Wyss (50) untersuchten 50 Fälle im Alter von 40 - 77 Jahren. Die auffällige Streuung der individuellen Werte der VK, die von 0.7 - 3,5 l reichen, entspricht den Beobachtungen der vorliegenden Arbeit. Cosby et al. (14) fanden die VK bei Lungenstauung eingeschränkt. Diese Erfahrung teilt auch Kubicek (43), wobei er betont, daß sich spirometrisch keine sichere Korrelation zwischen Schweregrad der Stauung und Funktionseinbuße ergibt.

Bühlmann et al. (9) ermittelten bei männlichen und weiblichen Patienten mit chronischer Stauungslunge Vitalkapazitäten zwischen 38 und 77% der Totalkapazität. Carroll et al. (11) untersuchten, inwieweit die Schädigungen im Bereich der Kapillaren und der Arteriolen von funktioneller Bedeutung sind. Auf Grund gasanalytischer Untersuchungen mit von Lilienthal et al. (46), Riley et al. (55) und Donald et al. (17) entwickelter Methoden schlossen Carroll et al. auf Grund der Gasverteilung auf das Bestehen eines pulmonalen Ödems. Diffusionsverminderung sollte dagegen auf eine Kapillaränderung struktureller und funktioneller Natur hinweisen. Bei Patienten, die eine Störung der Gasverteilung hatte, konnte in der Tat eine erniedrigte VK nachgewiesen werden. Allerdings werden auch schon Werte von 95% der von Courmand aufgestellten Sollwerte als vermindert angesehen. Carroll et al. konnten in der überwiegenden Zahl ihrer Patienten, die nicht gestaut waren, und auch keine Störung der Gasverteilung zeigten, eine normale VK messen.

Auch West et al. (61) geben an, daß bei 18 von ihnen untersuchten kompensierten Herzkranken 15 innerhalb der 85%-

Grenze, 3 innerhalb der 80%-Grenze der Norm liegen. Diese Feststellungen und die Angabe von Kubicek (43), daß mit Rückgang der Stauung auch die Lungenvolumina wieder zunehmen, bestätigen das eigene Ergebnis.

II. Ursachen der VK-Minderung beim Asthma im anfallsfreien Intervall, beim Emphysem und bei Lungenstauung

Nach Herxheimer (30) ist der Bronchialspasmus in der grossen Mehrzahl der Fälle Ursache der VK-Minderung beim Asthma. Die expiratorische Ventilstenose führt zu einer Erhöhung der Atemmittellage mit zunehmender Blähung der Lungen. Scherrer et al. (57) und Beale et al. (3) kommen zu dem gleichen Ergebnis.

Da sich die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit auf das anfallsfreie Intervall beschränken, liegt ein derartiger Mechanismus kaum oder nur in geringem Maße vor, woraus sich die geringe angetroffene VK-Minderung erklären läßt. Comroe et al. (13) wiesen darauf hin, daß die Minderung der VK beim Asthma abhängig ist vom Bronchialspasmus. Sie geben an, daß der Atemwiderstand im anfallsfreien Intervall oft um das 2 - 3-fache des Normalwertes erhöht ist, also auch im freien Intervall ein latenter Bronchospasmus vorliegt, und daraus eine geringe Ventilstenose resultieren kann. Ferner muß die Möglichkeit eines destruktiven Lungenemphysems berücksichtigt werden, was Kelp (41) an Hand von Residualvolumenbestimmungen bei Asthmatikern im höheren Lebensalter wahrscheinlich machen konnte.

Nach Beale et al. (3) sind die Veränderungen der VK beim Emphysem wegen des Elastizitätsverlustes der Lunge größer als beim nicht durch destruktives Emphysem komplizierten Asthma. Comroe et al. (13) kommen zu dem gleichen Ergebnis. Die Alveolen werden infolge des teilweisen Verlustes von elastischen Gewebselementen ungleichmäßig entleert,

die Mündungen vieler Ductus alveolares können durch den Druck überdehnter benachbarter Alveolen verschlossen oder verengert werden.

Bei den Emphysemfällen der vorliegenden Arbeit, die alle bronchitische Symptome hatten, ist mit einer bronchostenotischen Komponente zu rechnen. Die Behinderung des Ausatmens durch Entzündung der Bronchialwände mit ödematöser Schwellung oder Verstopfung des Bronchiallumens durch verstärkte Sekretion sind Faktoren, die die Hypoventilation begünstigen und zur VK-Minderung beitragen.

Diese Resultate stehen auch im Einklang mit den Feststellungen von Worth (63) bei Patienten mit chronischer Bronchitis, bei denen nach den klinischen und röntgenologischen Untersuchungsdaten sehr häufig ein Emphysem mit zum Teil erheblicher Einschränkung der VK beobachtet werden konnte.

Carroll et al. (11) geben als mögliche Ursache der VK-Minderung bei Lungenstauung eine verminderte Ausdehnungs- und Retraktionsfähigkeit sowie Obstruktion kleinerer Luftwege durch das Ödem und Verlegung durch freie Flüssigkeit an.

Brown et al. (8) und Frank et al. (21) stellten bei Untersuchungen des intrapleurale Drucks mit Hilfe der Ösophagusballondruckmessung fest, daß er negativer war als bei Gesunden und schlossen daraus ebenfalls auf eine verringerte Ausdehnungsfähigkeit der Lungen bei Herzkranken mit Stauung im kleinen Kreislauf. Desgleichen fand man eine Erniedrigung der pulmonalen Compliance und schloß auch hieraus, daß die Lungen bei Stauung nicht mehr bis zum normalen Volumen ausgedehnt werden können.

Aus diesen Arbeiten geht hervor, daß für die Abnahme der VK bei Lungenstauung mehr die Änderung der elastischen Eigenschaften der Lungen als eine Vergrößerung der Leber

und des Herzens, Ascites, Hydrothorax oder hochstehendes Zwerchfell verantwortlich ist, was schon von Siebeck (59) und Peabody (53) vermutet wurde, aber experimentell noch nicht nachgewiesen werden konnte.

Borden et al. (7), Kopelman et al. (70) und Rapaport et al. (54) schlossen aus den Ergebnissen der Farbstoffinjektion in die Pulmonalis auf eine nur geringe Zunahme des pulmonalen Blutvolumens bei insuffizienten Mitralstenosen, so daß sich hieraus die Abnahme der VK nicht ausreichend erklärt. Auch McGaff et al. (48) wiesen nach, daß die Zunahme des pulmonalen Blutvolumens bei Lungenstauung nicht so groß war, um Luft, die der prozentualen VK-Minderung entsprach, aus der Lunge zu verdrängen. Es fand sich eine geringe Relation zwischen Abnahme der VK und der Zunahme des pulmonalen Blutvolumens. Die Relation zwischen der Abnahme der VK und der Compliance schien dagegen größer zu sein.

III. PEF bei Asthma, Emphysem und Lungenstauung

Bei Herschfus et al. (28) finden sich Angaben über die Messung der Maximum Expiratory Velocity (MEV). Die MEV wird in l/sec gemessen und entspricht dem Atemstoß nach Hadorn und Wyss (65), Hildebrandt und Hanke (33) und dem Peak Flow nach Wright und McKerrow (64). Mit einem einfachen Instrument (von Fisher and Porter Co., Hatboro, Pa., für Herschfus et al. konstruiert und geeicht) fanden Herschfus et al. bei 50 normalen Kontrollpersonen Werte um 8 l/sec. Diese Werte liegen im Bereich der Normalwerte von Hadorn und Wyss, die bei Männern Werte von 7.0 - 12.0 l/sec und bei Frauen Werte von 6.5 - 8.0 l/sec ermittelten. Herschfus et al. fanden bei 31 Asthmatikern in 41 Bestimmungen die MEV nur in 4 Fällen um 7.5 l/sec. Der Durchschnittswert der Asthmapatienten betrug 3.9 l/sec. In l/min umgerechnet entspricht das

einem Wert von 234 l/min. Dieser Wert liegt über den eigenen Werten von 217 l/min bei Männern und 180 l/min bei Frauen mit latentem Asthma. Bei diesem Wert ist, wie bei der VK, zu bedenken, daß sich unter den Patienten von Herschfus et al. sehr viele leichtere Fälle und jüngere Patienten befanden. Hadorn und Wyss (65) gaben an, daß im anfallsfreien Intervall die Pneumometerausschläge nur leicht oder überhaupt nicht herabgesetzt zu sein brauchen, gleichgültig ob es sich um jüngere oder ältere Jahrgänge handelte. Diese Angaben stimmen nicht mit den eigenen Ergebnissen überein: die PEF-Werte liegen durchschnittlich - ausgenommen männliche Asthmatiker im Alter von 20 -29 Jahren - um mehr als 100 l/min unter der von Leonards (44) angegebenen unteren Sollwert-Grenze. Die vorliegenden Ergebnisse entsprechen der Feststellung von Comroe et al. (13), die im anfallsfreien Intervall den Atemwiderstand in den meisten Fällen um das 2 -3-fache erhöht, und von Herxheimer (29) und Stresemann (60), die im anfallsfreien Intervall den PEF stark erniedrigt fanden.

Flint und Khan (20) untersuchten in einer Arbeit u.a. auch 30 männliche chronische Bronchitiker, die für den Vergleich mit den Emphysematikern der vorliegenden Arbeit geeignet sind. Es handelte sich um 21 Patienten im Alter von 50 -69 Jahren, von denen 10 ein Cor pulmonale entwickelt hatten, und um 9 Patienten im Alter von 70 -89 Jahren, von denen 6 ein Cor pulmonale entwickelt hatten. Flint und Khan ermittelten ein Gruppenmittel des PEF von 144 ± 63 l/min, die eigenen Werte ergeben ein Gruppenmittel von 152 ± 78 l/min für den PEF. Diese Werte unterscheiden sich nicht wesentlich. Die eigene Untersuchung ergab beim Emphysem bei Bezug auf die Sollwerte von Leonards eine 66%-ige Reduzierung des PEF, eine etwa 60%-ige Minderung des PEF, wenn die Sollwerte von Flint und Khan, die etwas niedriger sind als die von Leonards, zur

Berechnung herangezogen wurden. Flint und Khan ermittelten beim Emphysem - bezogen auf ihre eigene Norm - eine PEF-Minderung von etwa 60%.

Diese Angaben entsprechen auch den Angaben von Lockhart et al. (47), die beim Emphysem eine prozentuale Minderung des PEF von 65% feststellten. Für 105 gesunde Männer - eine Altersangabe liegt nicht vor - wurde von diesen Autoren ein mittlerer PEF von 537 l/min gefunden. Bei einer prozentualen Minderung von 65% findet man für Emphysematiker bei Lockhart et al. einen PEF-Wert von 188 l/min. Dieser Wert liegt etwas höher als der eigene, was unter Umständen auf den für die Altersgruppe der Emphysematiker bezogenen hohen Normwert des PEF bei Lockhart et al. zurückzuführen ist.

Johnston et al. (39) untersuchten 40 chronische Bronchitiker im Alter von 30 - 60 Jahren mit mindestens 3-jähriger Bronchitisanamnese, bei denen außer einem Emphysem alle anderen Lungen- und Herzkrankheiten ausgeschlossen worden waren. Sie fanden einen PEF von 188 l/min. Wieviele dieser Patienten ein Emphysem entwickelt hatten, ist nicht angegeben. Das niedrige Gruppenmittel des PEF von 188 l/min spricht für einen hohen Emphysemprozentsatz, da Fairbairn (18) bei leichten Bronchitikern ohne Emphysem einen sehr viel höheren PEF von 274 l/min ermittelte. Auch nach Hadorn und Wyss (65) ist der Pneumometerwert beim Emphysem regelmäßig stark herabgesetzt. Desselben fand Gregg (25,26) bei Patienten mit fortgeschrittener Bronchitis, die ein Emphysem entwickelt hatten, den PEF stark erniedrigt.

Beim Vergleich der Ergebnisse der eigenen Untersuchung mit den Ergebnissen anderer Autoren sind die Schwierigkeiten bei der Diagnose des Emphysems zu berücksichtigen. Mit Emphysem werden von manchen Autoren oft ganz verschiedene Zustände bezeichnet, z.B. auch reine Über-

blähung der Lungen ohne Verdacht auf destruktive Veränderungen. Ob ein destruktives Emphysem wirklich besteht, läßt sich intra vitam nicht mit Sicherheit feststellen, außer wenn röntgenologisch Bullae oder deutlich abgegrenzte Bezirke von fehlender Gefäßzeichnung festgestellt werden können. Alle anderen Methoden können nicht zwischen Überblähung der Lunge und destruktivem Emphysem unterscheiden. Die eigene Definition des Emphysems ist - unter Material und Methode beschrieben - eine rein anamnestische.

Flint und Khan (20) berichteten u.a. über PEF-Messungen mit dem PEF-Meter nach Wright und McKerrow (64) bei 30 Patienten mit valvulärer und hypertotonischer Herzschädigung. Für die vorliegende Untersuchung waren 17 männliche Patienten im Alter von 50 -89 Jahren auf Grund einer durch Herzinsuffizienz bedingten Stauungslunge zum Vergleich geeignet. 7 Männer im Alter von 50 -69 Jahren hatten einen mittleren PEF von 370 ± 170 l/min, 10 Männer im Alter von 70 -89 Jahren hatten einen mittleren PEF von 288 ± 111 l/min. Diese Werte liegen sowohl im unteren Streubereich der von Leonards wie auch der von Flint und Khan angegebenen Sollwerte.

Das Gruppenmittel des PEF der Herzkranken mit Stauungslunge dieser Arbeit liegt mit 198 ± 75 l/min eindeutig im pathologischen Bereich. Auch beim Vergleich mit den Normwerten Flint und Khans bei Frauen, die niedriger sind als die von Leonards, ist der PEF eindeutig erniedrigt. Die Feststellung Flint und Khans, daß sich der PEF auch bei Herzkranken mit Stauung in der Nähe der Norm finde, kann nach den vorliegenden eigenen Untersuchungen nicht bestätigt werden.

Auch in der Untersuchung von Merkle und Wyss (50) ist der Pneumometerwert bei Patienten mit Lungenstauung herabgesetzt. Hier zeigen sich ebenfalls ähnlich starke,

individuelle Schwankungen wie bei der VK. Die vorliegenden eigenen Werte schwanken zwischen 80 und 384 l/min, die von Merkle und Wyss zwischen 108 und 384 l/min. Sowohl in der vorliegenden wie in der Arbeit von Merkle und Wyss ist eine prozentual gleiche Abnahme der VK und des PEF in Bezug auf die Normwerte festzustellen.

IV. Ursachen der PEF-Minderung bei Asthma im anfallsfreien Intervall, beim Emphysem und bei Lungenstauung

Pathomorphologisch finden sich nach Jansen (38) u.a. bei länger bestehendem Asthma obligat eine muköse Hyper- und Dyskrinie sowie hyaline Verdickung der Basalmembran der Bronchialschleimhaut, fakultative Befunde können Hypertrophie der Bronchialringmuskulatur, Verdickung und Verfilzung der elastischen Fasern (Elastinpolster nach Pagenet) und herniöse Schleimhautausstülpungen (Mönckeberg) sein. Da nach Hadorn und Wyss die Größe des Pneumometerwertes einerseits eine Funktion des maximal erzeugbaren Alveolardruckes, also der Expirationskraft, andererseits eine Funktion des Bronchialwiderstandes ist, ist es nicht verwunderlich, daß sich morphologische Veränderungen des Bronchialbaumes, die das Bronchiallumen verändern, im PEF-Wert niederschlagen und nicht im VK-Wert, da der Bronchialwiderstand mit genügend Zeit überwunden werden kann, besonders bei muskelkräftigen Menschen. Dagegen ist der Bronchialwiderstand bei o.g. Veränderungen genügend stark, um einen plötzlichen Luftstoß, den PEF, erheblich zu bremsen.

Nach Herxheimer (30) kommen für die PEF-Minderung Verengung des Bronchiallumens durch Muskelspasmus, Ödem der Schleimhaut, Hypersekretion oder Kombination dieser Faktoren in Betracht. Der entscheidende Faktor ist nach Herxheimer und Rossier et al. (56) der Bronchialspasmus. Im anfallsfreien Intervall sind nach Comroe et al.

(13) oft noch um das 2 - 3-fache erhöhte Atemwiderstände zu messen. Für diese Widerstandserhöhung sind ein latenter Bronchospasmus und eine ödematöse Schwellung der Schleimhaut mit Exsudation verantwortlich. Die VK als statische, nicht zeitabhängige Größe wird hingegen viel weniger durch diese Faktoren beeinflusst als der PEF.

Daß auch im freien Intervall ein latenter Bronchospasmus besteht, ist bekannt und konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden (s.TAB. VI). Da die PEF-Werte nicht zur Norm zurückkehren, wird, solange es nicht zu einer parenchymatösen Veränderung der Lungen und Bronchien gekommen ist, die bleibende PEF-Minderung nach Isoprenalin zu Lasten einer reversiblen Verquellung der Bronchialschleimhaut oder vermehrter Sekretion gehen, vorausgesetzt, daß Isoprenalin den bestehenden latenten Bronchospasmus vollständig behob.

Bei Asthmatikern über 45 Jahren und ausgeprägtem Lungenemphysem konnte Zidek (69) nach Gabe von Bronchospasmolytika infolge der vorwiegend organisch substantiellen Veränderungen nur geringe Vergrößerungen des Pneumometerwertes erzielen.

Auch beim irreversiblen Emphysem mit bronchitischen Symptomen, bei dem der PEF nur wenig kleiner als bei entsprechenden Altersgruppen von Asthmatikern ist, müssen für die PEF-Minderung mehrere Ursachen angenommen werden: neben vermehrtem Sekret und Spasmus beeinträchtigt das beim Emphysem verkleinerte inspiratorische Reservevolumen, und damit die geringere VK, den PEF. :

Nach Zeilhofer (68) finden sich beim Asthma bronchiale wesentlich höhere visköse Widerstände als beim obstruktiven Emphysem, obwohl die ventilatorischen Größen des Atemgrenzwertes, der Sekundenkapazität und der statischen Lungenvolumina keine signifikanten Unterschiede

zwischen Asthma und Emphysem aufweisen. Für die Einschränkung des PEF muß es beim Emphysem also noch andere Gründe geben. Von Campbell (10) und Zeilhofer wird der Sitz der wirksamen Stenosierung beim obstruktiven Emphysem vorwiegend an den terminalen Bronchiolen, beim Asthma dagegen im Bereich der Bronchiolen 2. und 3. Ordnung angenommen. Auf Grund der beim obstruktiven Emphysem durch anatomische Veränderungen des Bronchiolus terminalis und respiratorius bedingten Verminderung der Eigenspannung wird eine pathologische Verminderung des hier schon unter Normalbedingungen niedrigen Kollapswiderstandes angenommen. Diese Ansicht teilt auch Comroe et al. (13).

Im Fall einer Lungenstauung wirken bei der Beeinträchtigung des PEF mehrere Faktoren mit: Sekretansammlung im Bronchialbaum, Entstehung turbulenter Strömungen, Sekretansammlung in den Alveolen, Überfüllung der pulmonalen Strombahn mit verminderter Ausdehnungsfähigkeit der Alveolen, Bronchospasmus mit Kräfteschwund, der zu Nachlassen der aktiven Kontraktionsfähigkeit des Thorax führt. Nach Kubicek (43) ist für die Entwicklung und das Ausmaß der Funktionseinbuße der Zeitfaktor entscheidend.

Schon Fränkel (23) forderte 1907 eine Beziehung zwischen kardialer Dyspnoe und bronchospastischen Zuständen. Hochrein et al. (37) wiesen auf das ähnliche klinische Bild bei Asthma cardiale und Asthma bronchiale und auf ähnliche Pneumotachogramme bei beiden Krankheitsbildern hin. Nonnenbruch (52) kam zu demselben Ergebnis und wies darauf hin, daß beim Asthma bronchiale und Asthma cardiale die gleiche Therapie ansprechen kann.

Merkle und Wyss (50) konnten bei Patienten mit Lungenstauung zeigen, daß nach Isoprenalin der Pneumometerwert eine deutliche Zunahme zwischen 0.3 l/sec und 2.6 l/sec - im Mittel 0.77 l/sec - erfuhr. Auch Hamm und Schölme-

rich (27) konnten bei 40 von 100 Fällen mit Mitralstenosen der Stadien I - III. nach Isoprenalin einen sekundären Bronchospasmus infolge gestörter Hämodynamik nachweisen. Im Sinne der "Lungenstarrheit" nach v.Basch (2) fanden sich gewöhnlich restriktive Ventilationsstörungen mit Zunahme der Atemarbeit und Veränderungen der Lungendehnbarkeit. Auf die erhöhte effektive Elastance, die ohne Beziehung zur Schwere der Lungenstauung war, wiesen schon Bühlmann et al. (9) hin. Sie konnten nur in Einzelfällen auch signifikant erhöhte visköse Atemwiderstände nachweisen, wobei sich klinisch in der Regel feuchte und trockene Rasselgeräusche fanden. Daß die Widerstandserhöhung im Bronchialbaum bei Lungenstauung reversibel ist, konnte auch in dieser Arbeit gezeigt werden: nach Kompensation kehren die PEF-Werte in den unteren Normbereich zurück.

Da die Pneumometerwerte bei Merkle und Wyss und in dieser Arbeit nach Isoprenalin keineswegs in den Normbereich zurückkehren, müssen noch andere, oben genannte Faktoren im Spiel sein. Sharp et al. (58) stützten sich bei Strömungswiderstandsmessungen in den Atemwegen Herzkranker mit Lungenstauung auf eine 1927 von v.Neergaard et al. (51) angegebene Methode zur Untersuchung der Strömungswiderstände bei Asthma und Emphysem. Sharp et al. fanden einen signifikant erhöhten Widerstand in den Atemwegen Herzkranker. Der Widerstand bei dekompensierten Herzkranken ist 3 mal, bei kompensierten 2 mal so hoch wie bei Gesunden. Das Anwachsen des Widerstandes wird auf eine ödematöse Schwellung der Bronchialschleimhaut zurückgeführt.

Aus der vorliegenden Arbeit geht hervor, daß der PEF nach Kompensation nur in den unteren Streubereich der Norm zurückkehrt. Sharp et al. konnten auch nach Kompensation eine Widerstandserhöhung nachweisen. Sowohl bei den in der vorliegenden Arbeit wie auch bei den von Sharp et al. untersuchten Patienten handelte es sich um Patien-

ten über 50 Jahre mit myogen und valvulär bedingter Lungenstauung, bei denen es nicht akut zu den Erscheinungen der Insuffizienz gekommen war. Es ist in diesen Fällen mit einer Umwandlung des alveolären Gerüstgewebes, d.h. mit einer Stauungsinduration der Lunge und Pulmonalsklerose zu rechnen, die nicht reversibel sind, woraus der bleibende PEF-Verlust resultiert.

V. VK-Zeit bei Asthma im freien Intervall, bei Emphysem und Lungenstauung

Aus TAB. Ia und b, II und III sind für Asthmatiker über 30 Jahre und Emphysematiker sehr stark erhöhte, für Patienten mit Lungenstauung dagegen praktisch normale VK-Zeiten zu entnehmen.

Bei 10 von 15 Patienten mit Lungenstauung lag die VK-Zeit innerhalb der von Hildebrandt und Hanke (33) angegebenen normalen VK/PEF-Relation, bei 5 waren die Werte geringfügig erhöht. Das Gruppenmittel der VK-Zeiten aller Patienten muß mit 0.483 ± 0.046 sec als normal bezeichnet werden, zumal Hildebrandt (34) inzwischen die von ihm aus den mit dem Pneumometer "Minimus" gemessenen Pneumometerwerten und aus den Formeln von Baldwin und Mitarbeitern zur Ermittlung der VK-Norm berechnete VK-Zeit-Norm für zu niedrig hält. Hildebrandt (36) fand bei hämodynamischer Lungenstauung die VK-Zeiten im Vergleich zur Norm um so niedriger, je stärker die VK eingeschränkt war. Bei zusätzlicher bronchospastischer Komponente ermittelte er wieder normale oder deutlich gesteigerte VK-Zeiten. In der vorliegenden Untersuchung konnte eine Abhängigkeit der VK-Zeit vom Grad der VK-Einschränkung nicht festgestellt werden. In bemerkenswerter Weise ergaben so unterschiedliche Vitalkapazitäten wie 2.190 l und 1.415 l zweier etwa gleichaltriger, gleich großer und etwa gleich stark dekompensierter Patientinnen mit entsprechenden PEF-Werten nahezu identische VK-Zeiten

(0.496 sec und 0.500 sec). Hinter dem Mittelwert der VK-Zeit verbergen sich also unterschiedliche pathologische Werte für VK und PEF.

Bei 6 dekompensierten Patienten, deren VK-Zeiten zwischen 0.484 sec und 0.555 sec lagen, konnte mit der PEF-Messung nach Isoprenalin eine deutliche bronchospastische Komponente festgestellt werden: nach Isoprenalin erhöhte sich bei diesen Patienten der PEF zwischen 5 und 15%, die restlichen Patienten zeigten keinen Einfluß des Isoprenalins auf den PEF. Wegen der großen Belastung wurde eine nochmalige VK-Bestimmung unterlassen. Bühlmann et al. (9) fanden aber bei einer kleinen Zahl aus dem Kollektiv ihrer Patienten mit Lungenstauung in Übereinstimmung mit atemmechanisch erhöhten Strömungswiderständen eine deutliche Einschränkung des Tiffeneau-Wertes mit einer erheblichen Zunahme des Residualvolumens, woraus auf eine erniedrigte VK bei erhöhtem Strömungswiderstand auch bei Lungenstauung zu schließen ist. Inwieweit sich die Beeinflussung des PEF durch Strömungswiderstände und die Einschränkung der VK durch Erhöhung des Residualvolumens in Bezug auf die VK-Zeit aufheben, kann aus dem Tiffeneau-Wert und dem VK-Wert nicht abgelesen werden, beide finden sich aber in Bezug auf die Sollwerte häufig prozentual gleich stark erniedrigt. Nach Hamm und Schölmerich (27) ist die Erhöhung des Residualvolumens bei Mitralstenosen kein Charakteristikum bronchialer Obstruktion. Sie findet sich ebenso häufig bei den als restriktiv eingestuften Mitralstenosen (= Fälle ohne eindeutigen Orciprenalin-Effekt und bei denen die elastische Atemarbeit größer war als die viscöse), insgesamt bei etwa 50% der untersuchten Fälle.

Auf Grund der eigenen Untersuchung kann zwischen "reiner" Stauungslunge und durch Bronchialspasmus komplizierter Stauungslunge mit Hilfe der VK-Zeit nicht unterschieden werden. Gegen diese Unterteilung sprechen auch die Er-

gebnisse von Merkle und Wyss (50) und Wyss und Regli (66). Bei der Berechnung der VK-Zeiten aus den Pneumometerwerten und der VK der gestauten Patienten von Merkle und Wyss ergeben sich als niedrigste VK-Zeit 0.227 sec, als höchste 0.834 sec. Von 41 Patienten hatten 10 eine VK-Zeit unter, 17 im und 14 über dem von Hildebrandt und Hanke angegebenen Normbereich Gesunder. Da Merkle und Wyss und Wyss und Regli bei fast allen Patienten mit kardial bedingter Stau- und Dyspnoe eine bronchospastische Komponente, auf die auch Böning (6) und Wilmes (62) hinwiesen, nachweisen konnten, kann hier von einer Verschiebung der VK-Zeit durch den Bronchospasmus zur einen oder anderen Seite nicht gesprochen werden.

Dagegen läßt sich der VK/PEF-Quotient beim Asthma und Emphysem von der normalen VK-Zeit Gesunder und Kranker mit kardial bedingter Lungenstauung abgrenzen. Eine Abgrenzung der VK-Zeit beim Asthma von der beim Emphysem ist allerdings nicht möglich, bei den in den vorangehenden Kapiteln geschilderten ähnlichen pathomorphologischen und pathophysiologischen Mechanismen auch nicht zu erwarten.

Hildebrandt und Hanke (33) und Hildebrandt (36) ermittelten bei Emphysem mit deutlicher bronchitischer Komponente und Bronchospasmus gesteigerte VK-Zeiten, aber nie in dem Maße, wie sie in der vorliegenden Untersuchung gefunden wurden (Mittelwert 1.142 ± 0.410 sec). Nur ausnahmsweise stiegen die VK-Zeiten nach Hildebrandt und Hanke beim Emphysem bis 1.000 sec oder darüber hinaus an, und im Gegensatz zu Hildebrandt und Hanke finden sich in der eigenen Untersuchung nur 10% Patienten, die im Normbereich der VK/PEF-Relation von 0.425 ± 0.075 sec und im angrenzenden Bereich bis 0.600 sec liegen. Da Hildebrandt (36) von Emphysematikern ohne deutliche bronchitische und bronchospastische Komponente bei hochgradiger Einschränkung der VK überwiegend normale VK-Zeiten ermittelte, ist

für die abweichenden Ergebnisse ein unterschiedlicher Ausprägungsgrad des Krankheitsbildes verantwortlich zu machen, wobei in Abhängigkeit von der Schwere des Krankheitsbildes der PEF prozentual stärker abnimmt als die VK.

Bei Asthmatikern ließ sich von Hildebrandt und Hanke bei relativ hoher VK nie eine normale VK-Zeit ermitteln. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den vorliegenden Ergebnissen. Zidek (69) bezeichnete VK-Zeiten von mehr als 0.650 sec als pathologisch verdächtig, was auch mit dem Isoprenalin-Test nachgewiesen werden konnte. VK-Zeiten über 1.000 sec sind keine Seltenheit. Nach Zidek sind die Lungenveränderungen jüngerer Asthmatiker meist nur funktioneller Art und reversibel, bei älteren Asthmatikern sind organisch substantielle Veränderungen häufig.

Bei jungen Asthmatikern zwischen 20 und 29 Jahren fand sich dementsprechend in dieser Arbeit bei durchschnittlich guter VK-Leistung und einer 26%-igen PEF-Minderung auf Grund eines latenten Spasmus im freien Intervall eine Erhöhung der normalen VK-Zeit auf 0.672 sec, bei älteren Patienten dagegen wurde mit zunehmendem Alter eine prozentual stärkere Abnahme des PEF, als es der physiologischen Abnahme des PEF im Alter entspricht, beobachtet. Diese Beobachtung mag ihre Ursache in organisch substantiellen Veränderungen der Lungen haben.

Die Werte, die in dieser Arbeit für die Gruppenmittel der VK-Zeiten bei männlichen und weiblichen Asthmatikern ermittelt wurden, 1.093 ± 0.430 sec bzw. 0.986 ± 0.350 sec, werden durch den VK/MEV-Quotienten bei Herschfus et al. (28) bestätigt, wenngleich er mit 0.922 sec etwas niedriger als der eigene Wert liegt.

Da die Ventilationsstörungen beim chronischen Asthma bronchiale, wie diese Arbeit zeigt, ganz entscheidend durch die PEF-Veränderungen geprägt sind, wird verständlich, warum die VK-Zeit eine so große Streuung aufweist, und für

die VK-Zeit kein für die Krankheit feststehender Wert mit statistisch befriedigenden Grenzen gefunden werden kann: die Streuung beruht auf einer verschieden starken Einschränkung des PEF im anfallsfreien Intervall. Ähnliches läßt sich in Bezug auf das Emphysem feststellen.

Abschließend wird festgestellt:

die VK-Zeit wird aus einer statischen und einer dynamischen Größe gebildet, die schon bei Gesunden großen individuellen Schwankungen unterliegen, wenn auch im allgemeinen in gleicher Richtung. In diesem Zusammenhang ist die Feststellung (32, 36) interessant, daß bei starker Überschreitung der VK-Sollwerte (meist bei Sportlern) die VK/PEF-Relation durchbrochen wird, da der PEF nicht in gleichem Maße wie die VK zugenommen hat, was wahrscheinlich darauf beruht, daß sich das Bronchialsystem nur bis zu einer gewissen Grenze erweitern kann und dann auch bei weiterem Volumenzuwachs der Lungen sein Kaliber beibehält.

Beim Kranken kann die VK-Zeit sowohl durch Änderungen der VK als auch des PEF beeinflußt werden, die keineswegs immer gleichnamig sind. Die individuellen Schwankungen der VK-Zeiten bei bestimmten Krankheitsbildern werden um so größer sein, je mehr krankheitsbedingte Faktoren VK und PEF beeinflussen, wobei einmal mehr die VK, einmal mehr der PEF betroffen sein kann. Die individuellen VK-Zeiten bestimmter Krankheitsbilder finden sich in der vorliegenden Arbeit in weiten Grenzen, wodurch die differentialdiagnostischen Möglichkeiten durch die VK-Zeit-Bestimmung eingeschränkt werden. Die Feststellung und getrennte Betrachtung von VK und PEF scheinen daher bei der Differentialdiagnose, der Aufdeckung von Komplikationen und der Beurteilung des Schweregrades des einzelnen Krankheitsbildes ergiebiger zu sein als die Berechnung der VK-Zeit.

E. Zusammenfassung

Bei 199 Patienten mit Asthma, Emphysem und dekompensierten Herzerkrankungen mit Stauung im kleinen Kreislauf wurden die Vitalkapazität (VK), der Peak Expiratory Flow (PEF) und die Beziehungen zwischen Vitalkapazität und Peak Expiratory Flow untersucht.

1. Die Mittelwerte der VK finden sich bei Asthmatikern im freien Intervall im unteren Streubereich der Norm. Beim Emphysem ist die Vitalkapazität eingeschränkt. Die Vitalkapazität dekompensierter Herzkranker mit Stauung im kleinen Kreislauf ist vermindert, nach Kompensation kehrt die Vitalkapazität in den Bereich der Norm zurück.
2. Der Peak Expiratory Flow ist bei allen drei Krankheitsbildern eingeschränkt. Der PEF der Emphysematiker ist nur wenig und nicht signifikant stärker eingeschränkt als der von Asthmatikern. Der PEF dekompensierter Herzkranker erfährt prozentual die gleiche Einschränkung wie die VK, d.h. weniger als bei Asthma und Emphysem. Der PEF kehrt nach Kompensation in den Bereich der Norm zurück.
3. Die VK-Zeit, der Quotient aus VK und PEF, ist bei Asthma und Emphysem erhöht. Ein signifikanter Unterschied zwischen der VK-Zeit bei Asthma und Emphysem ließ sich nicht nachweisen. Bei dekompensierten Herzkranken dagegen ist die VK-Zeit normal.
4. Bei allen Krankheitsbildern besteht eine positive Korrelation zwischen VK und PEF. Die im Vergleich zur VK stärkere Einschränkung des PEF bei Asthma und Emphysem und die prozentual gleich starke Einschränkung von PEF und VK bei Lungenstauung bei Bezug auf die Normwerte findet in den Korrelationsfaktoren Ausdruck.

5. Der PEF ist als dynamische Größe ein empfindliches Maß der bronchialen Veränderungen bei Asthma, Emphysem und kardial bedingter Stauungslunge.

F. Literaturverzeichnis

1. Arnold: Ueber die Athmungsgröße des Menschen, Heidelberg, 1855, zit. n. Peabody u. Wentworth (53)
2. v. Basch, S.: Wien.med.Presse 14: 587 (1888)
3. Beale, H.D., W.S. Fowler und J.H. Comroe Jr.: J. Allergy 23: 1(1952)
4. Berger W., W. Hadorn und F. Wyss: Int.Arch.Allergy 2: 214 (1951)
5. Bittorf u. Forschbach: Ztschr.f.klin.Med. 70: 4/4 (1910) zit. n. Peabody u. Wentworth (53)
6. Böning H.: Münch.Med.Wschr. 1954: 1115
7. Borden C.W., R.V. Ebert, R.H. Wilson und H.S. Wells: J.Clin.Invest. 28: 1138 (1949)
8. Brown, C.C., D.L. Fry und R.V. Ebert: Am.J.Med. 22: 510 (1957)
9. Bühlmann A., H. Behn und M. Schuppli: Schweiz.med. Wschr. 89: 37 (1959)
10. Campbell E.J.M.: Bull.Johns Hopk.Hosp. 101: 329 (1957)
11. Carraoll D.J., J.E. Cohn und R.L. Riley: J.Clin.Invest. 32: 510 (1953)
12. Cherniack R.M.: J.Clin.Invest. 35: 394 (1956)
13. Comroe J.H., R.E. Forster, A.B. Dubois, W.A. Briscoe und E.Carlsen: Die Lunge, Stuttgart (1963)
14. Cosby R.S., E.C. Stowell Jr., W.R. Hartwig und M.Mayo: Circulation 15: 492 (1957)
15. Cournand A.: zit. in Rossier et al. (56)
16. Cullen J.H. und W.K. Reidt: Am.Rev.Resp.Dis. 4: 508 (1960)
17. Donald K., A. Renzetti, R.L. Riley und A. Cournand: J.App.Physiol. 4: 497 (1952)
18. Fairbairn A.S., C.M. Fletscher, C.M. Tinker und C.H. Wood: Thorax 17 : 108 (1962)

19. Fisher R.A. u. F. Yates: Statistical Tables for Agricultural, Biological and Medical Research: Edinburgh (1953)
20. Flint F.J. und M.O. Khan: Brit.Med.J. 2: 1231 (1962)
21. Frank N.R., H.A. Lyons, A.A. Siebens und T.F. Nealon: Am.J.Med. 22: 516 (1957)
22. Franklin W. und F.C. Lowen: J.Allergy 24: 309 (1955)
23. Fränkel A.: Dtsch.Klin. 6 (1967)
24. Fry D.J., Ebert R.V., Stead W.W. und C.C. Brown: Am. J.Med. 10: 80 (1954)
25. Gregg J.: J.Coll.gen.Pract. 7: 199 (1964)
26. " : Proc. of the Royal Soc. of Med. 58: 232 (1965)
27. Hamm J. und P. Schölmerich: Klin.Wschr. 42: 1108, 1964
28. Herschfus J.A., E. Bresnick und M.S. Segal: Am.J. Med. 14: 23 (1953)
29. Herxheimer H.: Acta Allergol. 18: 1 (1963)
30. " : Therapie des Asthma bronch.: Basel, Stuttgart (1956)
31. " : persönl. Mitteilung
32. " : persönl. Mitteilung
33. Hildebrandt G. und O. Hanke: Ärztl. Wschr. 11: 439 (1956)
34. Hildebrandt G.: persönl. Mitteilung an Leonards (44)
35. Hildebrandt G. und H. Rohe: Med.Welt 1964: 325
36. Hildebrandt G.: Ärztl.Forschung 17: 571 (1963)
37. Hochrein M. und K. Schneyer : Arch.exp.Path.Pharm.: 187: 265 (1937)
38. Jansen H.: Med.Klin. 61: 613 (1963)
39. Johnston R.N., W. Lockhart, D.H. Smith und N.K. Cadman: Lancet 2: 30 (1960)
40. Kazemi H. und Cavallo-Gil: Dis.Chest. 50: 500 (1966)
41. Kelp H.H.: Klin.Wschr. 12: 626 (1961)

42. Knipping H.W.; A. Moncrieff und W. Lewis: Beitr.Klin. Tbk. 79: 1(1931)
43. Kubicek F.: Beitr.Klin.Tbk. 129: 194 (1964)
44. Leonards A.K.: Med.Diss. F.U.Berlin (1965)
45. Leuallen E.C. und W. S. Fowler: Am.Rev.Tuberc. 72: 783 (1955)
46. Lilienthal J.L. Jr., R.L. Riley, D.D. Droemmel und R.E. Franke: Am.J.Physiol. 147: 199 (1946)
47. Lockhart W., D.H. Sunter, A. Mair und W.A. Wilson: Brit.Med.J. 1: 37 (1960)
48. McGaff C.J., A.D. Jose und W.R. Milnor: 41 st Ann. Sess.Am.Coll. 1960
49. Mead J., J. Lindgren und E.A. Gaensler: J.Clin.Invest. 34: 1005 (1955)
50. Merkle A. und F.Wyss: Schwz.Med.Wschr. 80: 1154 (1950)
51. v.Meergaard K. und K. Wirz: Ztschr.Klin.Med. 105: 51 (1927)
52. Nonnenbruch W.: Lehrbuch der Inneren Med., Bd. 1, Berlin (1942)
53. Peabody F.W. und J.A. Wentworth: Arch.Int.Med. 20: 443 (1917)
54. Rapaport E., H. Knida, F.W. Haynes und I. Dexter: J.Clin.Invest. 35: 1193 (1956)
55. Riley R.L. und A. Cournand: J.Appl.Physiol. 4: 77 (1951)
56. Rossier P.H., A. Bühlmann und K. Wiesinger: Physiologie und Pathophysiologie der Atmung: Berlin (1958)
57. Scherrer M., A. Koystal, H. Wirzejewski, F. Schmidt und A.H. v.Geuns: Int.Arch.Allergy 9: 65 (1956)
58. Sharp J.T., G.T. Griffin, J.C. Brunner und D.G. Green: J.Clin.Invest. 37: 111 (1958)
59. Siebeck R.: Dtsch.Arch.Klin.Med. 100: 204 (1910)
60. Stresemann E.: Acta Allergol. 18: 211 (1963)
61. West J.R., H.A. Bliss, J.A. Wood und D.W. Richards Jr.: Circulation 8: 178 (1953)

62. Wilmes K.: Ärztl.Wschr. 1955, 391
63. Worth G.: Med.Welt 1965, 1636
64. Wright B.M. und C.B. McKerrow: Brit.Med.J. 2: 1041
(1959)
65. Wyss F. und W. Hadorn: Fortschr.Allergielehre 3:
290 (1952)
66. Wyss F. und J. Regli: Schweiz.Med.Wschr. 1953, 1175
67. Zehnder H.H.: Med.Diss. Bern (1960)
68. Zeilhofer R. und E. Rupprecht: Zschr.Klin.Med. 157:
77 (1962)
69. Zidek R.: Med.Klin. 37: 1498 (1965)
70. Kopelman H. und Lee G. de J.: Clin.Sci. 10: 383
(1951)
71. Detry J.N., M. Wilette, L. Billiet und J. Prignot:
Med.Thor. 23: 358 (1966)

Lebenslauf

Am 17. Februar 1938 wurde ich in der Freien Stadt Danzig geboren. Infolge der Kriegssereignisse mußte meine Familie 1945 nach Weilburg an der Lahn umsiedeln. Dort besuchte ich die Volksschule und das Gymnasium Philipinum. Seit 1954 besuchte ich in Wiesbaden die Oranien-schule, Gymnasium für Jungen, und legte dort 1959 die Reifeprüfung ab.

Nach der Reifeprüfung wurde ich 1959 zu einer Panzer-einheit der Bundeswehr eingezogen, zuletzt leistete ich als Oberleutnant d.R. in einem Lazarett Wehrdienst.

Im WS 1960/61 begann ich mit dem Medizinstudium an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz. Nach der naturwissenschaftlichen Vorprüfung im Herbst 1961 studierte ich an der Freien Universität Berlin, bestand dort im Frühjahr 1963 die ärztliche Vorprüfung und im Sommer 1966 die ärztliche Prüfung.

Im November/Dezember 1966 arbeitete ich als Medizinal-assistent in einem Labor, seit Januar 1967 absolviere ich auf der Inneren Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Hubertus in Berlin meine Pflichtassistenten-zeit.

